

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

REC'D 04 MAY 2006


PCT

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts M/44142-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/010939	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30.09.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 01.10.2003
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC INV. C07D333/16		
Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 10 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 4 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Berichts</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 28.07.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 03.05.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Bakboord, J Tel. +49 89 2399-2168	

BEST AVAILABLE COPY



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/010939

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde.
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 a) und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4 a))
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 a) und/oder 55.3 a))

2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt*):

Beschreibung, Seiten

1-50 in der ursprünglich eingereichten Fassung

das Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten

1-6 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-26 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/8-8/8 in der ursprünglich eingereichten Fassung

- ☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/010939

Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. ☒ Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder innerhalb der maßgeblichen Frist:
 - ☒ die Ansprüche eingeschränkt.
 - ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ die zusätzlichen Gebühren unter Widerspruch und gegebenenfalls die Widerspruchsgebühr entrichtet.
 - ☐ die zusätzlichen Gebühren unter Widerspruch, nicht aber die entsprechende Widerspruchsgebühr entrichtet.
 - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
 - ☒ erfüllt ist.
 - ☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
4. Daher ist der Bericht für die folgenden Teile der internationalen Anmeldung erstellt worden:
 - ☒ alle Teile.
 - ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche mit folgenden Nummern beziehen: .

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-26
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche 1-26
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche: 1-26
	Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt IV.

Die verschiedenen Erfindungen sind:

Ansprüche 1-4, 6

Nicht-enzymatische Verfahren zur Herstellung von 3-Methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol

Ansprüche 5, 7-26

Enzymatische Verfahren zur Herstellung von 3-Methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol, sowie Enzyme zur Durchführung dieser Verfahren, für diese Enzyme kodierende Nukleinsäuresequenzen, diese enthaltende Expressionskassetten, Vektoren und rekombinante Wirte

Aus den folgenden Gründen hängen diese Erfindungen nicht so zusammen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen (Regel 13.1 PCT):

Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I ist schon bekannt. Die mit der vorliegende Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden neue möglicherweise verbesserte Verfahren bereit zu stellen. Die Aufgabe wird in die Ansprüche 1-4 gelöst durch ein nicht-enzymatisches Verfahren. In die Ansprüche 5-26 wird die Aufgabe gelöst durch ein enzymatisches Verfahren, wobei auch die Enzyme zur Durchführung dieses Verfahren, für diese Enzyme kodierende Nukleinsäuresequenzen, diese enthaltende Expressionskassetten, Vektoren und rekombinante Wirte beansprucht werden. Zwischen diese zwei Lösungen besteht kein technischer Zusammenhang.

Zu Punkt V.

V.1 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol.

V.2 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Bd. 2003, Nr. 11, 5. November 2003 (2003-

- 11-05) & JP 2003 192681 A (MITSUBISHI RAYON CO LTD), 9. Juli 2003 (2003-07-09)
- D2: WHEELER W J ET AL: "AN ASYMMETRIC SYNTHESIS OF DULOXETINE HYDROCHLORIDE, A MIXED UPTAKE INHIBITOR FOR SEROTONIN AND NOREPHINEPHRINE, AND IST C-14 LABELED ISOTOPOMERS" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, SUSSEX, GB, Bd. 36, Nr. 3, 1995, Seiten 213-224, XP009019756 ISSN: 0362-4803, in der Anmeldung erwähnt
- D3: KAMAL A ET AL: "Chemoenzymatic synthesis of duloxetine and ist enantiomer: lipase-catalyzed resolution of 3-hydroxy-3-(2-thienyl) propanenitrile" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 44, Nr. 25, 16. Juni 2003 (2003-06-16), Seiten 4783-4787, XP004426893 ISSN: 0040-4039, in der Anmeldung erwähnt
- D4: LIU H ET AL: "CHEMO-ENZYMATIC SYNTHESIS OF THE ANTIDEPRESSANT DULOXETINE AND IST ENANTIOMER" CHIRALITY, WILEY-LISS, NEW YORK, US, Bd. 12, Nr. 1, 2000, Seiten 26-29, XP009000316 ISSN: 0899-0042, in der Anmeldung erwähnt
- D5: DE 102 48 479 A (CONSORTIUM ELEKTROCHEM IND) 6. Mai 2004 (2004-05-06)
- D6: DE 102 48 480 A (CONSORTIUM ELEKTROCHEM IND) 6. Mai 2004 (2004-05-06)
- Die Dokumente D5 und D6 sind nach dem Prioritätsdatum offenbart und werden daher nicht als Stand der Technik betrachtet.
- D7: HUMMEL W: "NEW ALCOHOL DEHYDROGENASES FOR THE SYNTHESIS OF CHIRAL COMPOUNDS" ADVANCES IN BIOCHEMICAL ENGINEERING, BIOTECHNOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 58, 1997, Seiten 145-184, XP000677754 ISSN: 0724-6145
- D8: DATABASE EMBL [Online] 14. Februar 2003 (2003-02-14), "Lactobacillus brevis radh gene for R-specific alcohol dehydrogenase" XP002339858 Database accession no. AJ544275
- D9: DATABASE EMBL [Online] 9. August 2001 (2001-08-09), "Sequence 7 from patent US 6225099." XP002339860 Database accession no. AR148418
- D10: DATABASE Geneseq [Online] 31. August 2001 (2001-08-31), "DNA

- encoding *Candida magnoliae* carbonyl reductase." XP002339862
Database accession no. AAH27641
- D11: BRÉUER MICHAEL ET AL: "Industrial methods for the production of optically active intermediates." ANGEWANDTE CHEMIE (INTERNATIONAL ED. IN ENGLISH) 6 FEB 2004, Bd. 43, Nr. 7, 6. Februar 2004 (2004-02-06), Seiten 788-824, XP002339848 ISSN: 0570-0833

V.3 Neuheit

Dokument D1 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 3-Methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol bei dem man Thiophen mit 3-Chloro-propionsäurechlorid in Gegenwart einer Lewis-Säure zu 1-(2-thienyl)-3-chloropropan-1-on umsetzt und das Propanon reduziert in Gegenwart eines asymmetrischen Übergangsmetalkatalysators und anschließend, mit Methylamin umsetzt. Die Einleitung von Halogenwasserstoff ist jedoch in diesem Dokument nicht vorgesehen.

Dokument D2 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von 3-Methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol wobei 3-chlor-1-(thien-2-yl)-propanol mit NaI in 3-iodo-1-(thien-2-yl)-propanol umsetzt wird und anschließend mit Methylamin umsetzt wird.

Dokument D3 beschreibt die Herstellung von 3-chlor-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol durch acetylierung von Thiophen mit Chloracetylchlorid und Reduktion des Ketons mit Natriumborhydrid (Schema 1).

Dokument D4 beschreibt die Herstellung von 3-Chlor-1-(thien-2-yl)-propan-1-on durch Friedel-Crafts-Reaktion von Thiophen mit 3-Chlorpropionylchlorid in Gegenwart von Zinntetrachlorid als Lewissäure-Katalysator in einer Ausbeute von 40%. Das Produkt wird reduziert, anschließend wird der Chloride mit NaI umsetzt und mit Methylamin umsetzt.

Es wird darauf hingewiesen das Dokument D5 das Verfahren von Anspruch 1 beschreibt. Es wird jedoch 2M Salzsäure verwendet und nicht ein Halogenwasserstoff (Beispiel 1).

Es wird darauf hingewiesen das Dokument D6 ein Verfahren zur Herstellung von 3-Methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol durch Umsetzung von 3-Chloro oder 3-Bromo-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol mit Methylamin beschreibt (Beispiele 1 und 2)

D8 beschreibt Nukleotidsequenz und Aminosäuresequenz einer R-spezifischen

Alkoholdehydrogenase aus *Lactobacillus brevis*. Die Aminosäuresequenz unterscheidet sich dabei nur an Position 12 von SEQ ID No 4 (Isoleucin anstelle Valin).

Ein Verfahren zur Herstellung von 3-Methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol wie in Anspruch 1 und 21 ist in keinem Dokument beschrieben. Die Ansprüche 1-10 und 21-26 erfüllen daher die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

Alkohol Dehydrogenase, wie in Anspruch 11, ist in keinem Dokument beschrieben. Die Ansprüche 11-15 erfüllen daher die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

Anspruch 16 beschreibt eine Nukleinsäuresequenz umfassend die kodierende Sequenz für die Dehydrogenase nach einem der Ansprüche 11 bis 15 und ist somit neu.

Anspruch 17 beschreibt eine Expressionskassette umfassend eine Nukleinsäuresequenz nach Anspruch 15 und ist somit neu.

Anspruch 18 beschreibt ein Rekombinanter Vektor umfassend eine Expressionskassette nach Anspruch 16 und ist somit neu.

Anspruch 19 beschreibt ein Prokaryontischer oder eukaryontischer Wirt mit wenigstens einem Vektor nach Anspruch 18 und ist somit neu.

Anspruch 20 beschreibt die Verwendung der Dehydrogenase nach einem der Ansprüche 11 bis 14 und ist somit neu.

V.4 Erfinderische Tätigkeit

Erfinderische Tätigkeit Ansprüche 1-10, 21-26: durch keine der entgegengehaltene Dokumenten wird das Einleiten von Halogenwasserstoff nahegelegt. Der Anmelder zeigt auf Seite 5, Zeile 14ff, dass damit die unerwünschte Bildung des Nebenprodukts der Formel II unterbunden werden kann. Die Ansprüche 1-10, 21-26 erfüllen daher die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT.

Erfinderische Tätigkeit Ansprüche 11-20: In Beispiel 7 der Anmeldung wurde eine Zellsuspension aus dem von den Erfindern isolierten Bakterienstamm Lu10288 zur Reduktion eines Propanons verwendet, wodurch die Verbindung (S)-3-Methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol mit einem Enantionmerenüberschuss von 95% erhalten wurde. In Beispiel 8 wurde aus dem gleichen Bakterienstamm eine Dehydrogenase kloniert, wobei SEQ ID NO:1 als N-terminale Sequenz erhalten wurde. Angesichts der Offenbarung in D8 hatte der Fachmann keine Möglichkeit, das Sequenzmotiv gemäss Alternative a) von Anspruch 11 als brauchbare Alkoholdehydrogenasen charakterisierend zu erkennen. D8 führt im Gegenteil sogar weg von der Erfindung. Die Ansprüche 11-20 beruhen somit auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Zu Punkt VI.

DE 102 48 479 A

DE 102 48 480 A

BREUER MICHAEL ET AL: "Industrial methods for the production of optically active intermediates." ANGEWANDTE CHEMIE (INTERNATIONAL ED. IN ENGLISH) 6 FEB 2004, Bd. 43, Nr. 7, 6. Februar 2004 (2004-02-06), Seiten 788-824, XP002339848 ISSN: 0570-0833

Zu Punkt VII.

Klarheit und Stütze durch die Beschreibung (Artikel 6 PCT):

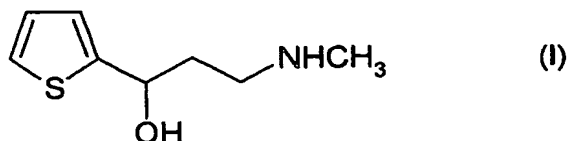
1. Anspruch 11 b) bezieht sich auf eine Alkoholdehydrogenase, welche im Bereich des N-Terminus wenigstens 10 aufeinanderfolgende Aminosäurereste gemäss SEQ ID No. 2 umfasst. Jedoch ist zweifelhaft, ob es sich bei SEQ ID No. 2 tatsächlich um den korrekten N-Terminus der Alkoholdehydrogenase aus *Candida magnoliae* handelt. Auf Seite 48 der Beschreibung wird eine von SEQ ID No. 2 abweichende Sequenz als N-Terminus angegeben (Beispiel 10). Zusätzlich stimmt **keine** dieser beiden N-terminalen Sequenzen mit der durch SEQ ID No. 6 dargestellten partiellen Aminosäuresequenz der Dehydrogenase überein.

Daher ist SEQ ID No. 2 als N-Terminus der erfindungsgemässen Alkoholdehydrogenase aus *Candida magnoliae* durch die Beschreibung nicht ausreichend gestützt.

2. Anspruch 16 bezieht sich auf Nukleinsäuresequenzen, welche für die Dehydrogenasen nach einem der Ansprüche 11-15 kodieren **oder davon abgeleitete Derivate**. Da hierbei nicht spezifiziert ist, dass es sich um funktionell äquivalente Derivate handelt, ist der Anspruch unklar (im Grunde könnte **jede** Nukleinsäuresequenz als ein solches Derivat interpretiert werden, da **jede** Nukleinsäuresequenz durch eine unbestimmte Anzahl von Mutationen, Deletionen und Additionen aus einer anderen Nukleinsäure abgeleitet werden kann).

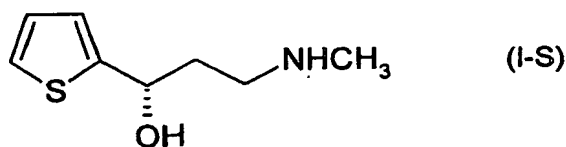
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol der Formel I



bei dem man

- a) Thiophen mit einem β -Halogenpropionsäurehalogenid oder einem Acrylsäurehalogenid in Gegenwart einer Lewis-Säure zu einem 3-Halogen-1-(thien-2-yl)-propan-1-on umsetzt, wobei man gleichzeitig oder nach erfolgter Umsetzung, jedoch vor der Isolierung des Reaktionsprodukts, einen Halogenwasserstoff einleitet und
- b) das in Schritt a) erhaltene Propanon reduziert und anschließend, gegebenenfalls ohne Isolierung des Reaktionsprodukts mit Methylamin umsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei man in Schritt a) als Lewis-Säure Aluminiumtrichlorid verwendet.
3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei man die Umsetzung in Schritt a) in einem halogenierten Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel durchführt.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei man in Schritt b) die Reduktion mit einem Metall- oder Halbmetallhydrid oder mit Wasserstoff in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators als Reduktionsmittel durchführt.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, zur Herstellung von (S)-3-Methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol der Formel I-S



gegebenenfalls im Gemisch mit seinem R-Enantiomer I-R, wobei das Propanol der Formel I-S im Gemisch überwiegt, wobei man die Reduktion in Schritt b) in Gegenwart eines chiralen Reduktionsmittels oder eines chiralen Katalysators durchführt, welche eine Selektivität bezüglich der Bildung von (S)-3-Methylamino-1-(thien-2-yl)propan-1-ol aufweisen.

- 5 6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei man in Schritt b) als Reduktionsmittel ein asymmetrisches Metall- oder Halbmetallhydrid oder Wasserstoff in Gegenwart eines asymmetrischen Übergangsmetallkatalysators als Reduktionsmittel verwendet oder wobei man die Reduktion in Gegenwart einer asymmetrischen Induktion vermittelnden Verbindung durchführt.
- 10 7. Verfahren nach Anspruch 5, wobei man in Schritt b) die Reduktion in Gegenwart einer Dehydrogenase (E.C. 1.1.x.x.) durchführt.
- 15 8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Reduktion in Gegenwart einer Dehydrogenase (E.C. 1.1.1.x) insbesondere in Gegenwart einer Alkohol Dehydrogenase (E.C.1.1.1.1 oder E.C.1.1.1.2) durchgeführt wird.
- 20 9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, wobei die Dehydrogenase ausgewählt ist unter Dehydrogenasen aus Hefen der Gattung *Geotrichum*, *Pichia*, *Candida*, *Hansenula* oder *Saccharomyces* und aus Bakterien der Gattung *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Agrobacterium*, *Rhodococcus* oder *Lactobacillus*.
- 25 10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei die Dehydrogenase ausgewählt ist unter Dehydrogenasen aus *Geotrichum candidum*, *Candida magnoliae* und *Lactobacillus brevis*.
- 30 11. Alkohol Dehydrogenase, mit einer Aminosäuresequenz, die im Bereich des N-Terminus
 - a) eine Aminosäureteilsequenz von wenigstens 10 aufeinanderfolgenden Aminosäureresten gemäß SEQ ID NO: 1 umfasst, wobei zusätzlich die der Aminosäureposition 12 gemäß SEQ ID NO:1 entsprechende Position für Valin steht; oder eine
 - b) Aminosäureteilsequenz von wenigstens 10 aufeinanderfolgenden Aminosäureresten gemäß SEQ ID NO: 2 umfasst.
- 35 12. Alkohol Dehydrogenase nach Anspruch 11, welche zur Reduktion von 3-Chlor-1-(thien-2-yl)-propan-1-on zu (S)-3-Chlor-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol befähigt ist.
- 40 13. Alkohol Dehydrogenase nach Anspruch 12, welche die Reduktion in einer Enantiomerenreinheit von wenigstens 85 % ee (in Gegenwart von NADH und/oder NADPH; bei 30°C und pH 6.0) katalysiert.
- 45 14. Alkohol Dehydrogenase nach einem der Ansprüche 11 bis 13, welche von einer Nukleinsäuresequenz, umfassend SEQ ID NO:3, kodiert wird, oder welche eine Aminosäuresequenz gemäß SEQ ID NO: 4 oder wenigstens eine Teilsequenz gemäß Figur 3 umfasst, und vorzugsweise aus *Lactobacillus brevis* erhältlich ist; sowie die davon abgeleiteten funktional äquivalenten Alkohol Dehydrogenasen.

- 5 15. Alkohol Dehydrogenase nach einem der Ansprüche 11 bis 13, welche von einer Nukleinsäuresequenz, umfassend SEQ ID NO: 5, kodiert wird, oder welche eine Aminosäuresequenz, umfassend SEQ ID NO: 6, aufweist, und vorzugsweise aus *Candida magnoliae* (ATCC 12573) erhältlich ist; sowie die davon abgeleiteten funktional äquivalenten Alkohol Dehydrogenasen.
- 10 16. Nukleinsäuresequenz, umfassend die kodierende Sequenz für die Dehydrogenase nach einem der Ansprüche 11 bis 15, insbesondere gemäß SEQ ID NO: 3 und 5; sowie die davon abgeleiteten Derivate.
- 15 17. Expressionskassette, umfassend in operativer Verknüpfung mit wenigstens einer regulativen Nukleinsäuresequenz eine Nukleinsäuresequenz nach Anspruch 15.
18. Rekombinanter Vektor, umfassend wenigstens eine Expressionskassette nach Anspruch 16.
- 20 19. Prokaryontischer oder eukaryontischer Wirt, transformiert mit wenigstens einem Vektor nach Anspruch 17.
- 20 20. Verwendung der Dehydrogenase nach einem der Ansprüche 11 bis 14 oder eines diese Dehydrogenase produzierenden natürlichen oder rekombinanten Mikroorganismus zur Herstellung von (S)-3-Halogen-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol.
- 25 21. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, wobei man als Dehydrogenase die Alkohol Dehydrogenase nach einem der Ansprüche 11 bis 14 oder einen diese Dehydrogenase produzierenden natürlichen oder rekombinanten Mikroorganismus einsetzt.
- 30 22. Verfahren zur Herstellung von (S)-3-Methylamino-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol der Formel I-S, bei dem man ein 3-Halogen-1-(thien-2-yl)-propan-1-on enantioselektiv reduziert, dadurch gekennzeichnet, dass die Reduktion in Gegenwart einer Dehydrogenase erfolgt.
- 35 23. Verfahren nach Anspruch 21, wobei man das bei der Reduktion erhaltene (S)-3-Halogen-1-(thien-2-yl)-propan-1-ol ohne Isolierung mit Methylamin umsetzt.
- 40 24. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 oder 22, wobei die Dehydrogenase ausgewählt ist unter Dehydrogenasen aus Hefen der Gattung *Geotrichum*, *Pichia*, *Candida*, *Hansenula* oder *Saccharomyces* und aus Bakterien der Gattung *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Agrobacterium*, *Rhodococcus* oder *Lactobacillus*.
- 45 25. Verfahren nach Anspruch 23, wobei die Dehydrogenase ausgewählt ist unter Dehydrogenasen aus *Geotrichum candidum*, *Candida magnoliae* oder *Lactobacillus brevis*.

54

26. Verfahren nach Anspruch 21, wobei die Dehydrogenase ausgewählt ist unter Alkohol-Dehydrogenasen nach einem der Ansprüche 11 bis 15.

5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.